

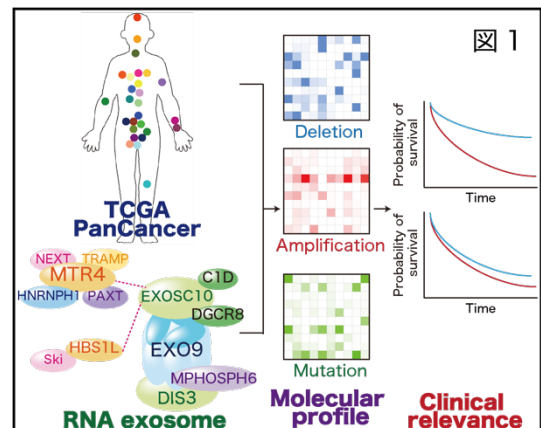
研究助成 2021 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

| | |
|--------------|-------------------------------|
| 所 属 | 東京大学アイソトープ総合センター 研究開発部 |
| 氏 名 | 谷上 賢瑞 |
| 研究テーマ | RNA 品質管理機構と異常 RNA による癌発生機構の理解 |

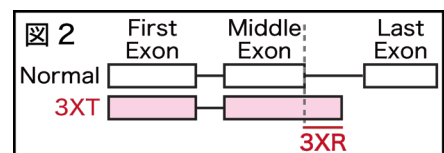
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

[背景・目的・結果] 「RNA 品質管理機構」の破綻が癌化等の様々な疾患の原因になっていることが明らかとなってきたが、その分子機構や生理的意義については十分に明らかになっていない。申請者は、長鎖ノンコーディング RNA (**lncRNA**) を含む様々な機能性核酸が「RNA 品質管理機構」を制御し、癌の腫瘍形成能、ウイルス感染応答などの生命現象に及ぼす影響を明らかにしてきた (*PNAS* 2016a, 2016b, **論文 1-3, 学会 1**)。申請者はさらに研究を推進し、核内 RNA 分解機構に着目して RNA エキソソームによる「RNA 品質管理機構」の解明を進めてきた。RNA エキソソームは、9 つのタンパク質 (EXOSC1 – EXOSC9) から構成される RNA 分解活性を持たないエキソソームバレルと RNA 分解活性を有する DIS3 や EXOSC10 から成る。さらに RNA ヘリカーゼ MTREX (MTR4) は様々な複合体と結合し、特定の標的 RNA を識別する。また、MTREX はスプライシング機構にも関与することが知られており、多機能タンパク質として様々な局面で機能する。

申請者は、がんゲノムデータベース TCGA を用いて癌腫横断的に RNA エキソソーム関連因子の遺伝子変異、欠失、増幅を確認したところ (**図 1**)、エキソソームバレル因子 EXOSC4 が複数の癌種で遺伝子増幅していることを見出し、さらに EXOSC4 の遺伝子増幅を伴った膀胱癌患者の予後が非常に悪いことを明らかにした。次に、膀胱癌細胞を対象に EXOSC4 の発現を抑制すると、アポトーシスを引き起こして増殖が抑制されることを明らかにした。さらに、EXOSC4 が BCL2 ファミリー BIK 及び細胞生存に関与する SESN2 の mRNA を安定化して、細胞増殖を制御することを明らかにした (**論文 4, 学会 3**)。



続いて申請者は、複数のシーケンズデータを統合し、MTREX が、転写が途中で終結し、最終エクソンが 3'側のイントロンまで伸長した異常 RNA (3XT: 3' eXtended Transcript, **図 2**) を分解していることを見出した。申請者は、1 つ目のエクソンが伸長した



3XT を **mono-exon 3XT**、2 つ目以降のエクソンが伸長した 3XT を **multi-exon 3XT** と命名した。続いてモチーフ解析によって、RNA 結合タンパク質 hnRNPk が multi-exon 3XTs の 3XR (3' eXtended Region, **図 2**) を特異的に認識することを見出し、MTR4-hnRNPk 複合体が multi-exon 3XTs の発現を抑制していることを明らかにした。さらに、*KCTD13* 遺伝子座から発現する *KCTD13* 3XT 由来タンパク質が、**異常な構造体 (KeXT body: KCTD13 3eXtended Transcript-derived protein body)** を形成することを見出した (**論文予定 1, 学会 2**)。

[今後の課題] 異常 RNA や当該 RNA 由来異常構造体の詳細な生成機構や分子機構、生理的意義の詳細は未だ不透明である。今後は、RNA エキソソームによって生成される異常 RNA の疾患発生における分子機構を明らかにすることを目的とし、機能解析及び生成機構解明の両面から研究を推進する。

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

| | | |
|---|---|-------------------|
| 所 | 属 | 東京大学 アイソトープ総合センター |
| 氏 | 名 | 谷上 賢瑞 |

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

| | |
|---|--|
| 1 | <u>Taniue K (Co-corresponding)</u> and Akimitsu N. The hidden layer of RNA variants. <i>RNA Structure and Function - Springer book 2023</i> 343-369 (2023) 査読無 |
| 2 | <u>Taniue K</u> , Oda T, Hayashi T, Kamoshida Y, Takeda Y, Sugawara A, Shimoura Y, Negishi L, Nagashima T, Okada-Hatakeyama M, Kawamura Y, Goshima N, Akimitsu N and Akiyama T. LncRNA ZNNT1 induces p53 degradation by interfering with the interaction between p53 and the SART3-USP15 complex. <i>PNAS Nexus</i> 2, pgad220 (2023) 査読有 |
| 3 | Onoguchi-Mizutani R, <u>Taniue K</u> , Kawata K, Yamada T, Akimitsu N. Chapter 10. Techniques for genome-wide expression analysis of non-coding RNA. <i>Handbook of Epigenetics 3rd edition, Elsevier</i> 163-184 (2022) 査読有 |
| 4 | <u>Taniue K (Co-corresponding)</u> , Tanu T, Shimoura Y, Mitsutomi S, Han H, Kakisaka R, Ono Y, Tamamura N, Takahashi K, Wada Y, Mizukami Y, Akimitsu N. RNA exosome component EXOSC4 amplified in multiple cancer types is required for the cancer cell survival. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 23, 496 (2022) 査読有 |

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|---------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2023 | 第 96 回日本生化学会大会 Kenzui Taniue , Tetsu Akiyama. "LncRNA ZNNT1 による SART3-USP15 複合体を介した p53 タンパク質分解機構の解明" |
| 2 | 2023 | 2022 年度「先進ゲノム支援」拡大班会議 谷上 賢瑞 . "RNA 品質管理機構の脱制御による異常 RNA 産生" |
| 3 | 2022 | American Association for Cancer Research Special Conference on Pancreatic Cancer 2022 Kenzui Taniue , Yusuke Mizukami, Nobuyoshi Akimitsu. "RNA exosome component EXOSC4 amplified in multiple cancer types is required for the pancreatic cancer cell survival via the regulation of BIK and SESN2 mRNA" |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2023 | Taniue K (Co-corresponding) , Sugawara A, Chao Z, Han H, Xinyue G, Shimoura Y, Ozeki N A, Onoguchi-Mizutani R, Seki M, Suzuki Y, Hamada M, Akimitsu N. The MTR4/hnRNPK complex surveils aberrant polyadenylated RNAs with multiple exons. <i>In revision</i> |